

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 2(74), p. 123–127.

Kepenų funkcinės būklės įtaka sisteminiam hepatoceliulinės karcinomos gydymui

Lina Morozovaitė¹
Matas Jakubauskas¹
Domantas Diglys²

Santrauka

Įvadas. Hepatoceliulinė karcinoma – tai vienas dažniausių navikų pasaulyje ir tik mažiau nei 30–40 % pacientų gali būti taikomas radikalus gydymas. Esant pažengusios stadijos kepenų vėžiui, gali būti skiriamas sisteminis gydymas biologinės terapijos vaistu sorafenibu, kuris stabdo naviko ląstelių proliferaciją ir angiogenezę. Mūsų tyrimo tikslas yra išsiaiškinti gydymo sorafenibu efektyvumą atsižvelgiant į funkcinę kepenų būklę.

Tyrimo metodika. Retrospektyvus tyrimo metu buvo analizuoti hepatoceliuline karcinoma sergantys pacientai, kurie 2011–2015 metais buvo gydyti Vilniaus universiteto ligoninių Santariškių klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre biologinės terapijos vaistu sorafenibu. Pagal Child–Pugh klasifikaciją pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: A ir B. Buvo rinkti duomenys apie lėtines kepenų ligas, anksčiau taikytą gydymą, taip pat stebimi laboratoriniai kraujo rodikliai. Gydymo efektyvumas buvo vertinamas pagal pacientų išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir bendrą išgyvenamumą. Kiekybinių kintamųjų analizei naudotas Mano ir Vitnio (Mann–Whitney) U testas, o kokybinių – tikslusis Fišerio testas, išgyvenamumo rezultatai pateikiami Kaplano ir Mejerio (Kaplan–Meier) grafikais ir mediana.

Tyrimo rezultatai. Į tyrimą buvo įtraukti 34 pacientai, iš kurių 20 pagal Child–Pugh klasifikaciją priskirti A kepenų funkcinei klasei, o kiti 14 – B klasei. Šios dvi tirtos pacientų grupės buvo homogeniškai pasiskirsčiusios pagal amžių ir lytį. Pagal klinikinius rodiklius iki sisteminio gydymo skirtumo tarp grupių nebuvo. Vertinant pacientų išgyvenamumą abiejose grupėse, nustatytas statistiškai nereikšmingas skirtumas (išgyvenamumas iki ligos progresavimo (PFS) – Child–Pugh A – 4,07 mėn. (95 % PI – 2,41–5,72) ir Child–Pugh B – 3,03 mėn. (95 % PI – 2,30–3,77); $p = 0,151$; bendras išgyvenamumas (OS) – Child–Pugh A – 7,70 mėn. (95 % PI – 4,27–11,13), o Child–Pugh B – 4,67 mėn. (95 % PI – 1,61–7,72); p reikšmė = 0,436).

Išvados. Skiriant sisteminį gydymą sorafenibu, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas buvo panašus Child–Pugh A ir Child–Pugh B klasėse.

Reikšminiai žodžiai: hepatoceliulinė karcinoma, HCC, sorafenibas, Child–Pugh A, Child–Pugh B, išgyvenamumas.

ĮVADAS

Hepatoceliulinė karcinoma (HCC) – tai penktas pagal dažnumą vyrų ir de-
vintas pagal dažnumą moterų navikas

pasaulyje. Ši liga yra antroje vietoje
pagal sukeltų mirčių skaičių [1].
Lietuvos vėžio registro duomenimis,
bendroje populiacijoje 2012 metais bu-
vo diagnozuoti 193 nauji pirminio ke-

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: morozovaitė.lina@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikų Hematologijos,
onkologijos ir transfuziologijos centras
Hematology, Oncology and Transfusion
Medicine Center, Vilnius University
Hospital Santariskiu Klinikos

penų vėžio atvejai, o mirčių skaičius tais pačiais metais siekė 190. Hepatoceliulinė karcinoma 70–90 % atvejų atsiranda esant lėtiniam kepenų pažeidimui [2]. Pagrindiniai lėtinio kepenų pažeidimo rizikos veiksniai Šiaurės Amerikoje, Europoje ir Japonijoje yra lėtinė hepatito C viruso infekcija ir piktnaudžiavimas alkoholiu [3]. Nepaisant diagnostinių tyrimų ir gydymo metodų pažangos, tik mažiau nei 30–40 % pacientų, kuriems diagnozuojama HCC, gali būti taikomas radikalus gydymas – kepenų rezekcija, transplantacija arba radiodažninė abliacija [4]. Pacientams, sergantiems pažengusios stadijos kepenų vėžiu, gali būti skiriamas sisteminis gydymas. Anksčiau buvo taikoma monoterapija doksorubicinu, pasižyminti mažu efektyvumu, kuris tesiekia 15–20 % [5]. Kiti chemoterapiniai preparatai – epirubicinas, cisplatina, 5-fluorouracilas, etopozidas, ir jų deriniai pasižymi dar mažesniu efektyvumu [6]. 2007 metais SHARP tyrime buvo įrodytas sorafenibo veiksmingumas gydant pažengusios stadijos HCC [7]. Sorafenibas yra multikinazių inhibitorius, blokuojantis tirozino kinazių trombocitų kilmės ir kraujagyslių endotelio augimo faktorių receptorių. Taip pat jis blokuoja ir naviko ląstelių serino ir treonino kinazės (Raf-1, B-Raf). Veikdamas minėtas struktūras sorafenibas stabdo naviko ląstelių proliferaciją ir angiogenezę bei skatina ląstelių apoptozę [8]. Į pirmuosius klinikinius sorafenibo tyrimus buvo įtraukti tik geros funkcinės būklės pacientai (A klasės pagal Child–Pugh klasifikaciją) [7, 9]. Tačiau pacientai, sergantys pažengusių stadijų kepenų vėžiu, neretai turi ir kepenų funkcijos sutrikimą, todėl mūsų tyrimo tikslas yra išsiaiškinti gydymo sorafenibu efektyvumą atsižvelgiant į funkcinę kepenų būklę.

TYRIMO METODIKA

Retrospektyvusis tyrimas atliktas analizuojant Vilniaus universiteto ligoninių Santariškių klinikų (VUL SK) elektroninės duomenų bazės pacientų ligos istorijas. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems 2011–2015 metais VUL SK Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centre buvo taikytas gydymas biologine terapija sorafenibu. Apie pacientus ir jų gydymą buvo rinkti tokie duomenys:

- Sergamumas lėtinėmis virusinėmis kepenų ligomis: lėtinis virusinis B hepatitas (HBV), lėtinis virusinis C hepatitas (HCV);
- Laboratoriniai kraujo rodikliai: alanino aminotransferazė (ALT), ben-

1 lentelė. Tyrime dalyvavusių pacientų demografiniai rodikliai
Table 1. Demographic characteristics of patients included in the study

Rodiklis	Child–Pugh A	Child–Pugh B	p reikšmė
Lytis			0,467
Vyrai	13 (65 %)	11 (78,57 %)	
Moterys	7 (35 %)	3 (21,43 %)	
Amžius, metai	66 (ribos 43–83)	63,5 (ribos 51–78)	0,78

2 lentelė. Tyrime dalyvavusių pacientų laboratoriniai rodikliai, infekuotumas hepatito virusais

Table 2. Laboratory characteristics and viral hepatitis prevalence of patients included in the study

Rodiklis	Child–Pugh A	Child–Pugh B	p reikšmė
Virusiniai hepatitai			
HBV+	2 (10 %)	1 (7,14 %)	1
HCV+	17 (85 %)	9 (64,29 %)	0,228
-fetoproteinas (kU/l)	118,5	60,3	0,592
Bendras bilirubinas (mol/l)	19,35	35,65	<0,001
Alanino aminotransferazė (U/l)	52,5	46,5	0,522

3 lentelė. Duomenys apie ankstesnį gydymą

Table 3. Treatment modalities before sorafenib treatment

Rodiklis	Child–Pugh A	Child–Pugh B	p reikšmė
Negavo ankstesnio gydymo	9 (45 %)	6 (42,86 %)	0,901
Gavo ankstesnį gydymą	11 (55 %)	8 (57,14 %)	
Operacija (± kitas gydymas)	5 (25 %)	3 (21,43 %)	1
Vietinis arba sisteminis gydymas (TACE, RDA, Chem)	6 (30 %)	5 (35,71 %)	1

TACE – transarterinė chemoembolizacija; RDA – radiodažninė abliacija; Chem – kita sisteminė chemoterapija

dras bilirubinas, -fetoproteinas (AFP);

- Duomenys apie ankstesnį gydymą prieš pradedant skirti biologinę terapiją: rezekcinės kepenų operacijos, transarterinė chemoembolizacija (TACE), radiodažninė abliacija (RDA), kita sisteminė chemoterapija (Chem).

Vertinant gydymo sorafenibu efektyvumą, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal kepenų funkcinę būklę pradedant gydyti sorafenibu. Pirmąją grupę sudarė pacientai pagal Child–Pugh klasifikaciją priskirti A klasei, antrąją grupę – priskirtieji B klasei.

Visiems pacientams buvo skirta standartinė sorafenibo dozė – 2 tabletės po 200 mg 2 kartus per dieną (800 mg per parą). Gydymo efektyvumas buvo vertinamas pagal pacientų išgyvenamumą iki ligos progresavimo (PFS – *progression free survival*) ir bendrą išgyvenamumą (OS – *overall survival*).

Abiejų grupių duomenys buvo analizuojami IBM SPSS 21.0 programine įranga. Kiekybiniams kintamiesiems palyginti buvo naudojamas Mano ir Vitnio U testas, o kokybiniais – Fišerio tikslusis testas. Esant p reikšmei mažesnei nei 0,05, rodiklis laikytas

statistiškai patikimu. PFS ir OS kreivės buvo apskaičiuotos naudojant Kaplano ir Mejerio metodą, o skirtumai grupėse nustatyti naudojant *log-rank* testą.

REZULTATAI

Demografiniai rodikliai

Tyrime dalyvavo 34 pacientai, iš kurių 20 priskirti Child–Pugh A kepenų funkcinę klasei, o kiti 14 – B klasei (žr. 1 lentelę). Šios dvi tirtos pacientų grupės buvo homogeniškai pasiskirsčiusios pagal amžių ir lytį: Child–Pugh A klasės pacientų amžiaus mediana 66 (ribos 43–83), o B klasės pacientų amžiaus mediana – 63,5 (ribos 51–78).

Laboratoriniai rodikliai

Pacientai buvo tirti dėl lėtinio hepatito. Lėtiniu B hepatitu Child–Pugh A grupėje sirgo 2 pacientai (10 %), o B grupėje – 1 pacientas (7,14 %). Lėtinio C hepatito dažnis abiejose grupėse buvo gerokai didesnis: Child–Pugh A – 17, Child–Pugh B – 9 pacientai. AFP ir ALT koncentracijos grupėse statistiškai

kai reikšmingai nesiskyrė, o bendro bilirubino koncentracija Child–Pugh B grupėje buvo daug didesnė (A grupėje – 19,35, B grupėje – 35,65; p reikšmė $<0,001$). Šis skirtumas yra statistiškai patikimas todėl, kad bendro bilirubino koncentracija yra vienas iš kriterijų, lemiančių paciento Child–Pugh klasę (žr. 2 lentelę).

Ankstesnis gydymas

Child–Pugh A grupės 11 (55 %) pacientų prieš biologinę terapiją sorafenibu buvo gydomi kitais metodais: 5 iš jų (25 %) buvo atlikta operacija, kitiems 6 (30 %) taikytas vietinis arba sisteminis gydymas. Child–Pugh B grupėje taikyto gydymo dažnis buvo panašus – 8 (57,14 %): 3 pacientai (21,43 %) buvo operuoti, o kitiems 5 (35,71 %) skirtas vietinis arba sisteminis gydymas (žr. 3 lentelę).

Pacientų stebėjimo duomenys

Bendra visų pacientų išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana buvo 3,2 mėn. (95 % PI – 2,05–4,41). Šis laikas statistiškai reikšmingai nesiskyrė (1 pav.): Child–Pugh A grupėje 4,07 mėn. (95 % PI – 2,41–5,72) ir Child–Pugh B grupėje 3,03 mėn. (95 % PI – 2,30–3,77), p reikšmė = 0,151. Visų pacientų bendro išgyvenamumo mediana buvo 6,1 mėn. (95 % PI – 2,24–9,96). Bendro išgyvenamumo skirtumas lyginant A ir B grupes buvo statistiškai nepatikimas (2 pav.): Child–Pugh A – 7,70 mėn. (95 % PI – 4,27–11,13), o Child–Pugh B – 4,67 mėn. (95 % PI – 1,61–7,72), p reikšmė = 0,436 (žr. 4 lentelę).

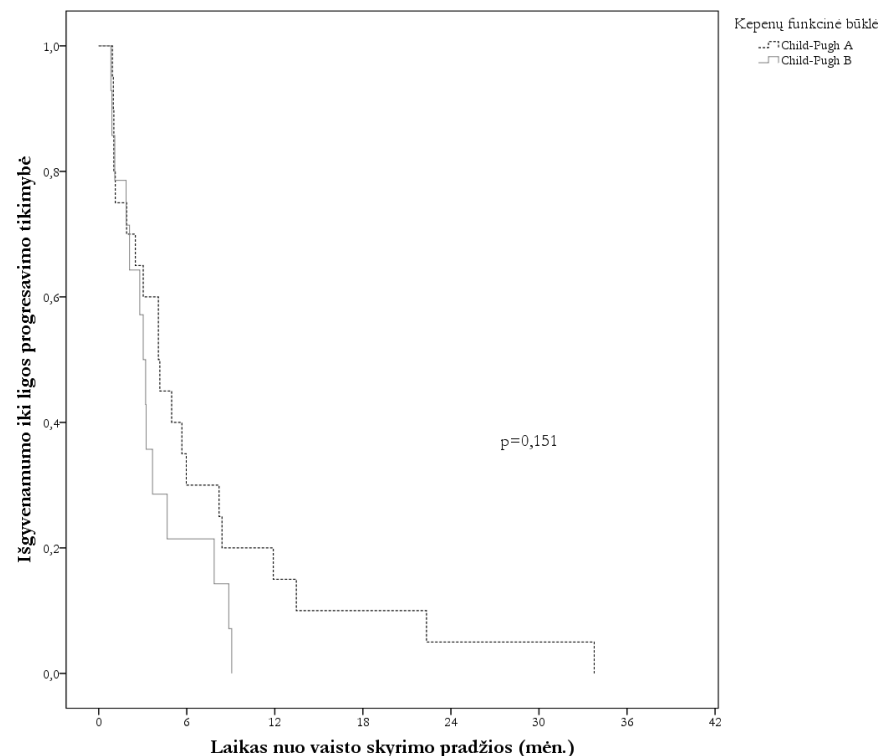
DISKUSIJA

Sorafenibas yra vienintelis veiksmingas sisteminio poveikio vaistas, skirtas pažengusiai hepatoceliulinei karcinomai gydyti [7, 9, 10]. Šio vaisto efektyvumas buvo įrodytas 2007 m. atliktame SHARP tyrime. Į šį tyrimą buvo įtraukti 602 pacientai. Skiriant vaistą pacientų išgyvenamumo mediana pailgėjo beveik 3 mėnesiais (sorafenibo grupė – 10,7 mėn., placebo grupė – 7,9 mėn.; $p<0,001$), taip pat buvo ilgesnis išgyvenamumas iki ligos progresavimo (sorafenibo grupė – 5,5 mėn., placebo grupė – 2,8 mėn.; $p<0,001$) [7]. Panašūs duomenys apie sorafenibo efektyvumą buvo gauti ir Azijos bei Ramiojo vandenyno regiono studijoje: pacientų, gydytų sorafenibu, išgyvenamumo mediana siekė 6,4 mėn., o placebo grupės – 4,2 mėn.,

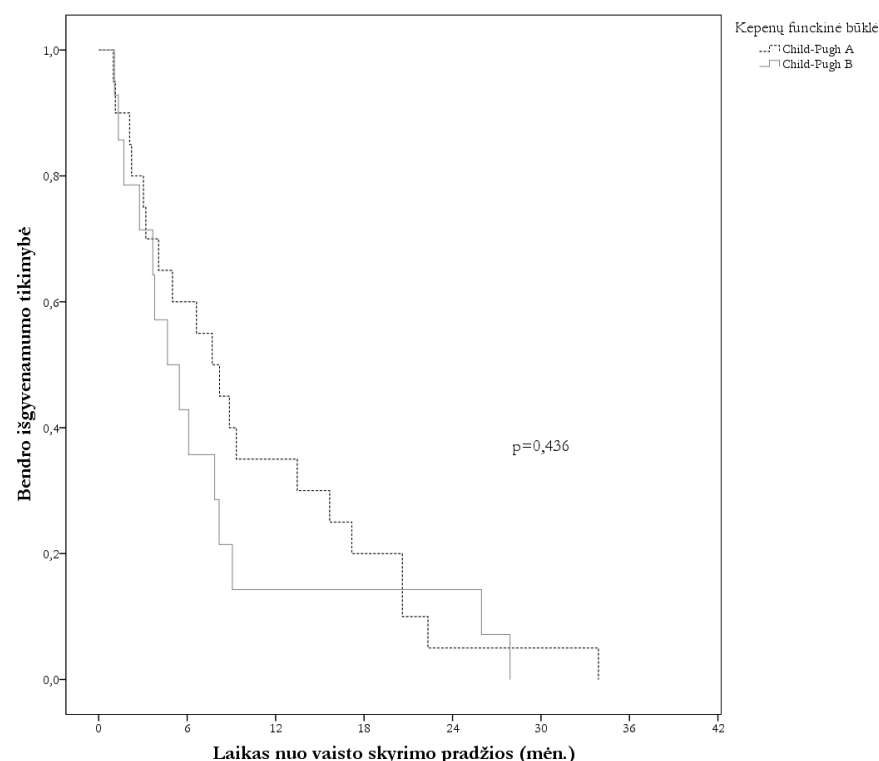
4 lentelė. Pacientų stebėjimo duomenys

Table 4. Follow-up information

Rodiklis	Child–Pugh A	Child–Pugh B	p reikšmė
Išgyvenamumas iki progresavimo (PFS), mėn. (95 % PI)	4,07 (2,41–5,72)	3,03 (2,30–3,77)	0,151
Bendras išgyvenamumas (OS), mėn. (95 % PI)	7,70 (4,27–11,13)	4,67 (1,61–7,72)	0,436



1 pav. Sorafenibu gydytų pacientų išgyvenamumas iki ligos progresavimo
Fig. 1. Progression-free survival of patients treated with sorafenib



2 pav. Sorafenibu gydytų pacientų bendras išgyvenamumas
Fig. 2. Overall survival of patients treated with sorafenib

laikas be progresavimo buvo 2,8 mėn. ir 1,4 mėn. atitinkamai sorafenibo ir placebo grupėse [9].

Išitiktinus sorafenibo veiksmingumu, buvo pradėtas analizuoti vaisto efektyvumas atsižvelgiant į kepenų funkcinę būklę, kuri klinikinėje praktikoje dažniausiai yra vertinama pagal Child–Pugh klasifikaciją. Analizuojant gydymo galimybes buvo pastebėta, kad sorafenibas nėra efektyvus esant Child–Pugh C klasės kepenų cirozei [11, 12], todėl šis preparatas yra skiriamas tik esant Child–Pugh A ar Child–Pugh B klasei.

Nors nuo sorafenibo terapijos pradžios buvo atlikta nemažai papildomų klinikinių tyrimų, tačiau vis dar vyksta diskusijos, ar yra statistiškai reikšmingas skirtumas tarp A ir B grupių išgyvenamumo, atsižvelgiant į OS ir PFS. Pressiani ir kt. savo tyrime nustatė, kad sorafenibas reikšmingai pailgina išgyvenamumą A grupės pacientams, palyginti su B

grupės (PFS: Child–Pugh A – 4,3 mėn., Child–Pugh B – 2,1 mėn.; $p < 0,001$. OS: Child–Pugh A – 10,0 mėn., Child–Pugh B – 3,8 mėn.; $p < 0,001$) [13]. Tikėtina, kad tokie rezultatai gauti dėl to, kad B grupės pacientai prieš biologinę terapiją turi labiau pažengusią kepenų cirozę, o ji natūraliai progresuoja eksponentine eiga [14]. Dėl šios priežasties kyla klausimas, ar išgyvenamumo skirtumas yra dėl sorafenibo efektyvumo A grupėje, ar dėl B grupės pacientams greitai progresuojančios kepenų cirozės [15, 16]. H. Y. Kim ir kt. publikacijoje kritikuoja Child–Pugh klasifikacijos taikymą skiriant gydymą sorafenibu, nes viena Child–Pugh klasė apima pacientus, kurių kepenų būklės variacijos yra labai didelės, pavyzdžiui, B grupei priskiriami pacientai, turintys tiek lengvą hipalbuminemiją ir hiperbilirubinemiją, tiek ryškia hiperbilirubinemiją ir sunkų ascitą [17].

Vis dėlto daugumos naujausių tyrimų autoriai teigia, kad gydymas sorafenibu yra beveik vienodai veiksmingas abiem klasėms [17–20]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys patvirtina pastarąjį teiginį (PFS: Child–Pugh A – 4,07 mėn., Child–Pugh B – 3,03 mėn.; $p = 0,151$. OS: Child–Pugh A – 7,70 mėn., Child–Pugh B – 4,67 mėn.; $p = 0,436$). Studijoje dalyvavusių pacientų išgyvenamumo rodikliai buvo labai panašūs į užsienyje atliktų tyrimų rezultatus [11, 12].

IŠVADOS

Skiriant sisteminį gydymą sorafenibu, išgyvenamumas iki ligos progresavimo ir bendras išgyvenamumas buvo panašūs Child–Pugh A ir B klasių pacientų. ♦

Gauta: 2016 12 08
Priimta spaudai: 2017 06 06

Summary

INFLUENCE OF HEPATIC FUNCTIONAL CONDITION ON SYSTEMIC TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Lina Morozovaitė, Matas Jakubauskas, Domantas Diglys

Introduction. Hepatocellular carcinoma is one of the most prevalent cancers in the world and for less than 30–40% of patients radical treatment measures can be used. When such treatment options are not viable, systemic biological therapy with Sorafenib can be used. Sorafenib is a kinase inhibitor, that inhibits tumour cell proliferation and angiogenesis. The aim of this study is to determine treatment with Sorafenib efficacy depending on patients hepatic condition.

Materials and methods. A retrospective study was carried out analyzing patients that were treated with Sora-

fenib for hepatocellular carcinoma in the Hematology, Oncology and Transfusion Medicine Centre of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos during the 2011–2015 period. Child-Pugh classification was used to separate patients into two groups: Child-Pugh A and Child-Pugh B. Information about chronic hepatic diseases, prior treatment and clinical laboratory results was gathered. Treatment efficacy was evaluated using patients' survival results: progression free survival and overall survival. Fisher exact test was used for categorical variables and Mann-Whitney U test was used for continuous variables.

Time to event data were estimated by Kaplan-Meier plots and median.

Results. A total of 34 patients were included, 20 of them had Child-Pugh A hepatic function class and the remaining 14 – Child-Pugh B class. The groups were homogenous based on age, sex and pre-treatment results. Difference of survival results between groups were statistically insignificant (PFS – Child-Pugh A – 4.07 (95% CI – 2.41–5.72) vs. Child-Pugh B – 3.03 months (95% CI – 2.30–3.77); $p = 0.151$; OS – Child-Pugh A – 7.70 (95% CI – 4.27–11.13) vs. Child-Pugh B – 4.67 (95% CI – 1.61–7.72); $p = 0.436$).

Conclusions. Patients treated with Sorafenib in Child-Pugh A and Child-Pugh B groups had similar progression free and overall survival times.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, Sorafenib, Child-Pugh A, Child-Pugh B, survival.

LITERATŪRA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–86.
2. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 3–16.
3. El-Serag HB. Current concepts. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118–27.
4. Park KW, Park J-W, Choi JI, Kim TH, Kim SH, Park HS, et al. Survival analysis of 904 patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(3): 467–73.
5. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TWT, Lai PBS, Lau WY, et al. A randomized phase III study of Doxorubicin versus Cisplatin/Interferon-2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005; 97(20): 1532–8.
6. Cao H, Phan H, Yang L-X. Improved chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2012; 32(4): 1379–86.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–90.
8. Keating GM, Santoro A. Sorafenib. *Drugs* 2009; 69(2): 223–40.
9. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 25–34.
10. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(6): 739–45.
11. Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, Schulte-Sasse C, Messow C-M, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant

- stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(5): 489–95.
12. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *The Oncologist* 2009; 14(1): 70–6.
13. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagioli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective feasibility analysis. *Ann Oncol* 2013; 24(2): 406–11.
14. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4(2): 40–4.
15. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score: Sorafenib in Child-Pugh B patients with advanced HCC. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(10): 1193–201.
16. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib): second interim analysis. *Int J Clin Pract* 2014; 68(5): 609–17.
17. Kim HY, Park J-W, Joo J, Kim H, Woo SM, Lee WJ, et al. Worse outcome of sorafenib therapy associated with ascites and Child-Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma: Outcome of sorafenib therapy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(11): 1756–61.
18. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chang H-M, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68(5): 1285–90.
19. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57(1): 101–7.
20. Chiu J, Tang YF, Yao T-J, Wong A, Wong H, Leung R, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: A retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. *Cancer* 2012; 118(21): 5293–301.